

551,071

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年10 月14 日 (14.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/087577 A1

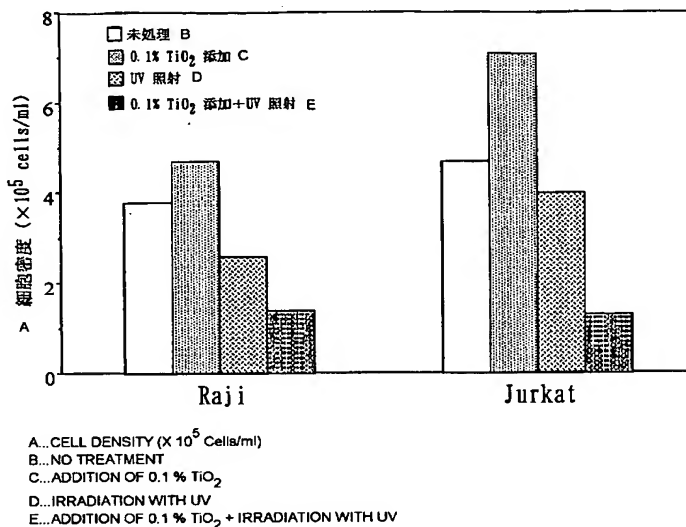
- (51) 国際特許分類: C01G 23/047, A61K 33/00, 41/00, 47/48, 47/02, B01J 35/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004635
- (22) 国際出願日: 2004 年3 月31 日 (31.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-94430 2003 年3 月31 日 (31.03.2003) JP  
特願2003-340228 2003 年9 月30 日 (30.09.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東陶機器株式会社 (TOTO LTD.) [JP/JP]; 〒802-8601 福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 Fukuoka (JP).

- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 曾根崎 修司 (SONEZAKI, Shuji) [JP/JP]; 〒802-8601 福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内 Fukuoka (JP). 坂西 俊明 (BANZAI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒802-8601 福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内 Fukuoka (JP). 金平 幸輝 (KANEHIRA, Koki) [JP/JP]; 〒802-8601 福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内 Fukuoka (JP). 八木 晋一 (YAGI, Shinichi) [JP/JP]; 〒802-8601 福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内 Fukuoka (JP). 大神 有美 (OGAMI, Yumi) [JP/JP]; 〒802-8601 福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内 Fukuoka (JP).

[続葉有]

(54) Title: SURFACE-MODIFIED TITANIUM DIOXIDE FINE PARTICLES AND DISPERSION COMPRISING THE SAME, AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 表面改質二酸化チタン微粒子とその分散液、およびその製造方法



(57) Abstract: Surface-modified titanium dioxide fine particles which have a surface chemically modified with a hydrophilic polymer, wherein a carboxyl group of the hydrophilic polymer and titanium dioxide are bound through an ester bonding; and a method for producing the surface-modified titanium dioxide fine particles, which comprises mixing a dispersion comprising titanium dioxide fine particles having a particle size of 2 to 200 nm and a solution of a water-soluble polymer, heating the resultant mixture to a temperature of 80 to 220°C, to thereby bind both the components through an ester bonding, and removing an unbound water-soluble polymer, to purify the resultant particles. The surface -modified titanium dioxide fine particles exhibit excellent dispersibility and stability in an aqueous solvent over a wide pH region including a neutral range.

(57) 要約: 二酸化チタンと、親水性高分子のカルボキシル基とをエステル結合で化学的に修飾することにより、中性付近はもとより幅広いpH領域の水系溶媒への分散性と安定性に優れた、表面改質二酸化チタン微粒子とその分散液を得る。また、本発明の表面改質二酸化チ

[続葉有]

WO 2004/087577 A1



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 表面改質二酸化チタン微粒子とその分散液、およびその製造方法

## 5 技術分野

本発明は、二酸化チタンの表面が、カルボキシル基を有する親水性高分子により修飾された表面改質二酸化チタン微粒子であって、該親水性高分子のカルボキシル基と二酸化チタンがエステル結合で結合していることを特徴とする、表面改質二酸化チタン微粒子とその分散液、およびその製造方法に

10 関する。

## 背景技術

従来、二酸化チタンの等電点はpH 6前後といわれており、そのため中性付近の水系溶媒中では二酸化チタン粒子は凝集を生じてしまい、これを均一に分散させることは極めて困難であった。それ故、二酸化チタン粒子を水系の分散媒に均一分散させるため、現在までに種々の工夫がなされてきた。例えば、チタンイソプロポキシドから水酸化チタンの沈殿を生成させ、これを硝酸酸性下において高温で解膠した硝酸酸性の二酸化チタンゾルが提案されている（例えば、Christophe, Barbeら：Journal of the American Ceramics Society, 80, 3157-3171 (1997)、および、Danijela, Vorkapicら：Journal of the American Ceramics Society, 81, 2815-2820 (1998)参照）。また、四塩化チタン水溶液にアンモニア水を滴下して水酸化チタンの沈殿を生成させた後、過酸化水素水を添加して100℃で6時間反応させ、二酸化チタン粒子表面をペルオキシ基で修飾したペルオキシ基修飾二酸化チタンゾル

を得る方法（例えば、特開平 1 0 - 6 7 5 1 6 号公報参照）、二酸化チタン粒子表面を多孔質シリカにより表面被覆することにより、アルカリ条件下に分散させて安定化させた複合型二酸化チタン微粒子の分散液を得る方法（例えば、特開平 1 1 - 3 1 9 5 7 7 号公報参照）、分散剤としてポリカルボン酸またはその塩を含有することによって、分散性を高めた二酸化チタンの水溶液を得る方法（例えば、特開平 0 2 - 2 1 2 3 1 5 号公報参照）等が提案されている。

また、光触媒粒子を水処理に用いる場合の分離・濃縮を容易にする目的で、磁性材と二酸化チタンを複合させた粒子も提案されている。たとえば、鉄粉を担体として有機溶媒に溶解したチタンアルコキシドを表面に被覆したような粒子（例えば、特開平 0 9 - 2 9 9 8 1 0 号公報参照）や、酸化鉄・シリカ担体に高温処理によってアモルファスあるいは結晶性の二酸化チタンを直接沈着させて、磁性材と二酸化チタン複合粒子を調製する方法（例えば、Watson, Beydoun ら : Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 148, 303-313 (2002) 参照）が提案されている。

しかしながら、硝酸酸性の二酸化チタンゾルの場合ではゾルの pH を中性あるいはアルカリ性にした時に、凝集あるいは沈殿が生じるなどの問題があった。ペルオキシ基修飾二酸化チタンゾルの場合でもゾルの pH は中性であるものの、ゾルに無機塩類を添加すると凝集あるいは沈殿が生じるなどの問題があった。また、多孔質シリカを表面被覆した二酸化チタン微粒子分散液の場合では、分散液の pH を中性あるいは酸性にするとやはり凝集あるいは沈殿が生じるなどの問題があった。さらに、分散剤を添加して分散性を高めた二酸化チタン水溶液でも、分散剤が光触媒の活性により分解されたり、逆に光触媒の活性が低下する場合があります、また塩が共存すると二酸化チタンが

凝集あるいは沈殿を生じるなどの問題点があった。表面の一部に二酸化チタンが存在する上記磁性材との複合粒子においても、同様の現象が生じてしまい、やはり凝集・沈殿が問題となっていた。

一方、強い光活性分解能を有する二酸化チタンを、ドラッグデリバリーシステム（DDS）に応用しようとする試みがなされている（例えば、特開 2002-316946 号公報、特開 2002-316950 号公報、R. Cai ら：Cancer Research, 52, 2346-2348 (1992) 参照）。これは、標的とするガン細胞に二酸化チタンを担持した金などの金属粒子を撃ち込んで取り込ませた後、紫外線等の光を照射してガン細胞を死滅させようとするものである。

10 二酸化チタンは、大気中や溶液中でも極めて安定な物質であり、かつ（遮光された）動物体内では毒性もなく安全なことが知られている。しかも、二酸化チタンの活性化を光のオン・オフで制御することが可能なため、ガン治療等に向けての DDS への応用が期待される。

しかしながら、二酸化チタンの等電点は上述したように pH 6 前後であり、

15 中性付近の生理的条件下ではやはり二酸化チタン粒子が凝集してしまう問題点があった。このため、二酸化チタン分散液を注射液として直接血管内に投与したり、二酸化チタン粒子そのまますを DDS の担体として用いることは不可能であった。

## 20 発明の開示

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を行い、二酸化チタン微粒子表面に親水性高分子を化学的に結合させて表面改質することにより、中性付近はもとより幅広い pH 領域においても水系溶媒への分散性が極めて良好となることを見い出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子は、その表面にエステル結合を介して親水性高分子を有しており、中性付近はもとより幅広いpH領域の水系溶媒中においても極めて良好な分散性を示すものである。さらに、この特質を利用した表面改質二酸化チタン微粒子の分散液は、水または塩を含む各種pH緩衝液を溶媒として利用可能であり、分散性が極めて良好で安定な分散液である。また、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法は、2～200nmの二酸化チタン粒子分散液と水溶性高分子溶液を混合し、80～220℃の加熱により両者をエステル結合させた後、未結合水溶性高分子を除去して、表面改質二酸化チタン微粒子を精製することを特徴とするものである。

結果として得られた本発明の表面改質二酸化チタン微粒子は、中性に限らず広範囲のpH領域で水系溶媒に分散できる上に、pHの変動や塩の添加に対しても極めて安定である。また、他の機能性物質との複合化が容易であるため、新規な機能を付与した粒子を作製するのに有効である。例えば、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子に抗ガン剤を担持し、光スイッチにより抗ガン剤を放出するDDSの開発が可能である。あるいは、体内の病変部に本発明の表面改質二酸化チタン微粒子を直接導入して紫外線等の光を照射すれば、凝集が起こらないため効率的にガン組織等を破壊することも可能となる。さらに、紫外線や太陽光などを照射して光触媒能の酸化還元作用を誘起することにより、種々の有機物や微生物を分解することができる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子を示す模式図である。

図2は、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子の光触媒活性（メチレンブ

ルーの分解にともなう吸光度の減少として表示)を測定した結果を示す図である。図中○、●、□、■、△は、それぞれ実施例 1～5 で作製したポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子(アナターゼ型)を表している。

図 3 は、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子の光触媒活性による、ガン細胞に対する殺細胞性を示すグラフである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の実施の形態を図面に基づいて具体的に説明する。図 1 は本発明の表面改質二酸化チタン微粒子を示す模式図である。本発明の表面改質二酸化チタン微粒子 1 は、二酸化チタン微粒子表面に親水性高分子 2 を有し、該親水性高分子 2 のカルボキシル基と二酸化チタンはエステル結合で結合していることを特徴とするものである。これは、二酸化チタン微粒子 1 表面の二酸化チタンが反応系中の水に水和されて水酸基が生成し、その水酸基と親水性高分子のカルボキシル基とが反応してエステル結合を形成することによるものである。エステル結合の確認方法としては種々の分析方法が適用できるが、例えば赤外分光法によりエステル結合の吸収帯である  $1700 \sim 1800 \text{ cm}^{-1}$  付近の赤外吸収の有無で確認することが可能である。この表面改質により、表面改質二酸化チタン微粒子の等電点は、親水性高分子のカルボキシル残基の等電点 ( $\text{pH } 2.8 \sim 2.9$ ) 付近となり、中性の水系溶媒中においても粒子間に電氣的斥力が働くため良好な分散性を示すものである。

本発明で用いる二酸化チタン粒子としては、結晶系がアナターゼ型でもルチル型であっても良い。これは、結晶系が異なっても水和されて水酸基が生成するという化学的性質が同一であれば表面改質が可能なためである。

強い光触媒能が所望であればアナターゼ型を、あるいは化粧料のように高屈折率等の性質が所望であればルチル型を、適宜好適に選択できる。また、同様な理由から、単一の二酸化チタン粒子だけでなく、二酸化チタンと磁性材とからなる複合二酸化チタン粒子も好適に使用される。さらに、その使用形態の自由度の観点から、これらの分散粒径は2～200nmであることが望ましい。これは、粒径が200nmよりも大きくなると微粒子に作用する重力の効果も大きくなるため、より沈降しやすくなるためである。

また、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子は、親水性高分子が水溶性高分子であることを特徴としている。これは、本発明が表面改質二酸化チタン微粒子を水溶液中に分散した状態で使用することを想定しており、したがって本発明で用いる親水性高分子としては水溶性高分子が望ましいためである。水溶性高分子としては複数のカルボキシル基を有するものであればいずれも使用可能であるが、例えばカルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデキストラン、カルボキシメチルセルロース、ポリカルボン酸類、およびカルボキシル基単位を有する共重合体（コポリマー）などが挙げられる。具体的には、水溶性高分子の加水分解性および溶解度の観点から、ポリアクリル酸、ポリマレイン酸等のポリカルボン酸類、およびアクリル酸／マレイン酸やアクリル酸／スルホン酸系モノマーの共重合体（コポリマー）がより好適に使用される。

また、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子の分散液は、前記表面改質二酸化チタン微粒子が水系溶媒に分散していることを特徴とする。これは、水系の分散媒体中では、表面改質二酸化チタン微粒子表面上に存在するカルボキシル残基のプロトンが解離した状態になっており、粒子間に電氣的斥力が働くために凝集することなく、長期間にわたって安定に存在することによる。



しかも、基本的に pH の変動や無機塩類の添加に対しても極めて安定である。さらに、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子の等電点は、該親水性高分子のカルボキシル残基の等電点 (pH 2.8 ~ 2.9) 付近となっている。したがって、pH 3 以上の水系分散媒中では pH が上昇するにつれて粒子間に働く電氣的斥力が増大するため、pH が 3 ~ 13 の水系分散媒中で極めて良好な分散性を示すものである。これらのことから、本分散液は前記水系溶媒として pH 緩衝液を利用することが可能である。すなわち、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子は、pH が 3 ~ 13 の範囲であればいかなる緩衝成分が水系分散媒に含有されていても良好な分散性を示すものである。ここで使用され得る好適な緩衝液としては、グリシン緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液 (PBS を含む)、炭酸緩衝液、マッキルベインの緩衝液、グッドの緩衝液、ホウ酸緩衝液などが挙げられる。中性付近の緩衝液が使用できるということは、バイオテクノロジー分野や医薬医療分野における応用に対して極めて有利である。なお、上記の良好な分散性を維持するために、分散液中の表面改質二酸化チタン微粒子のカルボキシル基／二酸化チタン量比 (mol / g) は、反応条件により異なるが概ね  $2 \times 10^{-3}$  以上であるのが好ましい。

また、本発明の表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法は、二酸化チタン微粒子表面に親水性高分子を結合させる反応において、(1) 二酸化チタンゾルを溶媒に分散させる工程と、(2) 親水性高分子を溶媒に分散させる工程と、(3) これらの分散液を混合する工程と、(4) この混合液を加熱する工程と、(5) 表面改質二酸化チタン微粒子と未結合親水性高分子とを分離する工程と、(6) 表面改質二酸化チタン微粒子を精製する工程とからなることを特徴とする。

本発明で用いる二酸化チタンゾルとしては、チタンテトライソプロポキシド等を原料として合成することも、無機酸で解膠した既存の酸性二酸化チタンゾルを使用することも可能である。一方、(1)、(2)で用いる溶媒は、二酸化チタンゾルおよび親水性高分子共に溶解できるものが好適である。これは、二酸化チタンが溶媒中で凝集すると親水性高分子との結合反応が起こりうる表面積が減少するため、反応終了後の水系溶媒に対する分散粒径が増大して分散性も悪化するからである。さらに、ここで用いる溶媒として二酸化チタン粒子表面と反応性を有するものは不適である。特に、水酸基を含有するアルコール類は加熱すると二酸化チタン粒子表面とエーテル結合を形成するため、目的とする親水性高分子との結合反応を阻害する。この場合、二酸化チタン粒子の表面特性は使用するアルコールの特性に依存し、水系の分散媒に対する分散性が著しく低下する。本発明で使用する溶媒は上記反応性の点から、非プロトン性極性溶媒であるジメチルホルムアミド、ジオキサン、もしくはジメチルスルホキシドを使用することが好ましいが、溶媒の揮発性の観点からジメチルホルムアミドを使用することがより好適である。

次に、(3)前記溶媒の二酸化チタン分散液と、親水性高分子分散液とを混合して攪拌を行い、二酸化チタンと親水性高分子が均一に分散した分散液を作製する。この際、二酸化チタン分散液に直接親水性高分子を添加すると二酸化チタンの凝集を引き起こす場合があるので、各分散液をそれぞれ作製してから混合することが望ましい。

次いで、(4)この混合液を加熱して結合反応を行うが、この際二酸化チタンと親水性高分子との比率を適宜選択すれば加圧しなくとも反応は進行する。しかしながら、加圧すると反応がより促進されるため、加圧下で反応を進行させる方が望ましい。この際、親水性高分子としてポリアクリル酸(平

均分子量：5000)を用いた場合には、分散性をより好適にするためポリ  
アクリル酸の終濃度を0.4mg/ml以上とするのが好ましい。本発明の  
製造方法においては、前記加熱温度が80～220℃であることを特徴とし  
ている。加熱温度が80℃よりも低い場合は親水性高分子の結合量が低下し  
5 て水系溶媒への分散性が低下する。また、加圧下で反応を行う場合には、加  
熱温度が220℃を超えると反応容器の密閉性の問題から不適である。さら  
に、水の沸点以上の温度で反応を進行させる場合には、二酸化チタンゾルに  
含まれる水分が完全に反応系外に揮散されると二酸化チタンが凝集するの  
で、加圧下で反応を進行させる方が望ましい。一方、反応液中の水分含量が  
10 高すぎると逆に反応を阻害する場合があることから、反応液中の水分含量は  
反応条件によって異なるが概ね4%以下が望ましい。

次に、(5)生成した表面改質二酸化チタン微粒子と未結合親水性高分子  
を分離する。分離する手段としては、透析法、限外濾過法、ゲル濾過クロマ  
トグラフィー法、あるいは沈殿法などが好適に使用できるが、透析法や限外  
15 濾過法で分離する場合には使用した親水性高分子の分子量に合致した透析  
膜または限外濾過膜を使用する必要がある。すなわち、上記のいずれの方法  
でも分離可能であるが、操作の簡便性から沈殿法を利用することが望ましい。  
沈殿法には、等電点を利用する方法と塩析を利用する方法があり、いずれも  
好適に用いることができる。

20 等電点沈殿を利用する場合には、反応終了後にエバポレータで反応溶媒を  
減圧除去した後、水を添加して攪拌すると表面改質二酸化チタン微粒子は分  
散する。この分散液に無機酸を添加して分散液のpHを2.8以下にすると、  
表面改質二酸化チタンは表面の負電荷を失い凝集する。一方、粒子と結合し  
ていない親水性高分子は凝集せずに分散液中に残存するため、この溶液を遠

心して未結合親水性高分子を除去することが可能となる。

また、塩析を利用する場合には、反応終了後に反応液を分液漏斗に回収し、水と層分離する有機溶媒を添加して攪拌混合を行う。層分離が完了すると、水層には表面改質二酸化チタンが含まれ、有機溶媒層には反応に用いた非プロトン系有機溶媒が含まれる。水層を分離した後、塩強度を高くしてポリエチレングリコール等の高分子を適当量添加すると、塩析により表面改質二酸化チタンの沈殿が生じる。この溶液を遠心して上清を除去すれば、表面改質二酸化チタン微粒子が得られる。

次いで、(6)沈殿した表面改質二酸化チタン微粒子を水を用いて洗浄後、表面改質二酸化チタン微粒子をpH 3～13、より好ましくはpH 5～12の水系溶媒に懸濁する。ここで使用する水系溶媒としては、水、所望のpH緩衝液、またはアルカリ性水溶液を好適に利用できる。また、この懸濁液を攪拌または超音波照射により表面改質二酸化チタン微粒子を均一に分散させ、脱塩後乾燥すると表面改質二酸化チタン微粒子の乾燥粉体を得ることができる。取扱いが簡便で安定な粉体を製造出来ることは、表面改質二酸化チタン微粒子を種々の用途に応用する際極めて有利である。

さらに、二酸化チタンと磁性材とからなる複合二酸化チタン微粒子の場合も、二酸化チタンが微粒子の表面に露出していれば、溶媒中での特性は単一の二酸化チタンと近似しているために、上記と同一の製造法、精製法を適用することができる。この表面改質複合二酸化チタン微粒子は磁性を有しているため、例えば水中の有害物質の分解処理等への応用に際し、処理後に磁石によって該微粒子を容易に回収できるため、極めて有用である。

以下、本発明を以下の実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## (実施例 1)

## 二酸化チタン粒子へのポリアクリル酸の導入 (その 1)

チタンテトライソプロポキシド 3.6 g とイソプロパノール 3.6 g を混合し、氷冷下で 60 ml の超純水に滴下して加水分解を行った。滴下後に室温で 30 分間攪拌した。攪拌後、1.2 N 硝酸 1 ml を滴下して 80 °C で 8 時間攪拌を行い、ペプチゼーションした。ペプチゼーション終了後 0.45  $\mu$ m のフィルターで濾過し、さらに脱塩カラム (PD10; アマシャム・ファルマシア・バイオサイエンス) を用いて溶液交換して固形成分 1 % の二酸化チタンゾルを調製した。この分散液を 100 ml 容のバイアル瓶に入れ、2000 Hz で 30 分間超音波処理を行った。超音波処理を行う前後の平均分散粒径はそれぞれ、36.4 nm、20.2 nm であった。超音波処理後、溶液を濃縮して固形成分 20 % の二酸化チタンゾルを調製した。得られた二酸化チタンゾル 0.75 ml を 20 ml のジメチルホルムアミド (DMF) に分散させ、ポリアクリル酸 (平均分子量: 5000、和光純薬) 0.3 g を溶解した DMF 10 ml を添加後、攪拌して混合した。水熱反応容器 (HU-50、三愛科学) に溶液を移し換え、180 °C で 6 時間合成を行った。反応終了後、反応容器温度が 50 °C 以下になるまで冷却し、溶液を取り出した後に水 120 ml を添加して攪拌混合した。エバポレータで DMF および水を除去した後に、再度、水 20 ml を添加してポリアクリル酸結合二酸化チタン水溶液とした。2 N の塩酸 1 ml を添加してポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を沈殿させ、遠心後に上清を除去することにより未反応のポリアクリル酸を分離した。再度水を添加して洗浄を行い、遠心後に水を除去した。50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) を 10 ml 添加後、2000 Hz で 30 分間超音波処理を行い、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を分散させ

た。超音波処理後、 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ のフィルターで濾過して、固形成分 $1.5\%$ のポリアクリル酸結合二酸化チタン水溶液を得た。作製したポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散粒径を測定したところ、 $45.9\text{ nm}$ であった。得られたポリアクリル酸結合二酸化チタン水溶液を脱塩カラムPD10  
5 で脱塩後 $100^{\circ}\text{C}$ で乾燥して、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子（アナターゼ型）を得た。

（実施例 2）

二酸化チタン粒子へのポリアクリル酸の導入（その 2）

二酸化チタンゾルとして硝酸酸性アナターゼゾルのSTS-01（石原産  
10 業株式会社、固形分濃度： $20\%$ ）を使用したこと以外、実施例 1 と全く同様の方法でポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を合成し、固形成分 $1.5\%$ のポリアクリル酸結合二酸化チタン水溶液を得た。作製したポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散粒径を測定したところ、 $66.6\text{ nm}$ であった。得られたポリアクリル酸結合二酸化チタン水溶液を脱塩カラムPD  
15 10 で脱塩後 $100^{\circ}\text{C}$ で乾燥して、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子（アナターゼ型）を得た。

（実施例 3）

二酸化チタン粒子へのポリアクリル酸の導入（その 3）

合成温度を $220^{\circ}\text{C}$ にしたこと以外、実施例 2 と全く同様の方法でポリ  
20 クリル酸結合二酸化チタン微粒子を合成し、固形成分 $1.5\%$ のポリアクリル酸結合二酸化チタン水溶液を得た。作製したポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散粒径を測定したところ、 $66.1\text{ nm}$ であった。得られたポリアクリル酸結合二酸化チタン水溶液を脱塩カラムPD10 で脱塩後 $100^{\circ}\text{C}$ で乾燥して、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子（アナターゼ型）

を得た。

(実施例 4)

二酸化チタン粒子へのポリアクリル酸の導入 (その 4)

合成温度を 130℃にしたこと以外、実施例 2 と全く同様の方法でポリ  
5 クリル酸結合二酸化チタン微粒子を合成し、固形成分 1.5% のポリアクリ  
ル酸結合二酸化チタン水溶液を得た。作製したポリアクリル酸結合二酸化チ  
タン微粒子の分散粒径を測定したところ、67.4 nm であった。得られた  
ポリアクリル酸結合二酸化チタン水溶液を脱塩カラム PD10 で脱塩後 1  
00℃で乾燥して、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子 (アナターゼ型)  
10 を得た。

(実施例 5)

二酸化チタン粒子へのポリアクリル酸の導入 (その 5)

合成温度を 80℃にしたこと以外、実施例 2 と全く同様の方法でポリアク  
リル酸結合二酸化チタン微粒子を合成し、固形成分 1.5% のポリアクリ  
15 ル酸結合二酸化チタン水溶液を得た。作製したポリアクリル酸結合二酸化チ  
タン微粒子の分散粒径を測定したところ、67.9 nm であった。得られたポ  
リアクリル酸結合二酸化チタン水溶液を脱塩カラム PD10 で脱塩後 10  
0℃で乾燥して、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子 (アナターゼ型)  
を得た。

20 (実施例 6)

二酸化チタン粒子へのポリアクリル酸の導入 (その 6)

チタンテトライソプロポキシド 3.6 g とイソプロパノール 3.6 g を混  
合し、氷冷下で 60 ml の超純水に滴下して加水分解を行った。滴下後に室  
温で 30 分間攪拌した。攪拌後、12 N 硝酸を 1 ml 滴下して 80℃で 8 時

間攪拌を行い、ペプチゼーションした。ペプチゼーション終了後、0.45  $\mu$ mのフィルターで濾過し、脱塩カラムPD10を用いて溶液交換して固形成分1%の二酸化チタンゾルを調製した。この分散液を100ml容のバイアル瓶に入れ、200Hzで30分間超音波処理を行った。超音波処理を行う前と後での平均分散粒径はそれぞれ、36.4nm、20.2nmであった。超音波処理後、溶液を濃縮して固形成分20%の二酸化チタンゾルを調製した。得られた二酸化チタンゾル0.75mlを20mlのジメチルホルムアミド(DMF)に分散させ、ポリアクリル酸(平均分子量:5000、和光純薬)0.3gを溶解したDMF10mlを添加後、攪拌して混合した。

10 水熱反応容器(HU-50、三愛科学)に溶液を移し換え、180℃で6時間合成を行った。反応終了後、反応容器温度が50℃以下になるまで冷却し、分液ロートに溶液を取り出した後、水10mlを添加して攪拌混合した。次いで、クロロホルムを40ml加え、攪拌混合した後下層を除去し、上層を回収した。このステップを2回繰り返し、DMFを除去した。この溶液10

15 mlに1.5MのNaClを10ml、20%(w/v)ポリエチレングリコール6000(和光純薬)を加え、遠心後に上清を除去した。沈殿に2.5mlの水を加え、Sephadex G-25カラム(アマシャム・ファルマシア・バイオサイエンス)によるゲルろ過を行い、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子(アナターゼ型)の分散液を得た。

## 20 (実施例7)

### 二酸化チタン粒子へのポリアクリル酸の導入(その7)

チタンテトライソプロポキシド3.6gとイソプロパノール3.6gを混合し、氷冷下で60mlの超純水に滴下して加水分解を行った。滴下後に室温で30分間攪拌した。攪拌後、12N硝酸を1ml滴下して80℃で8時



間攪拌を行い、ペプチゼーションした。ペプチゼーション終了後、0.45  $\mu$ mのフィルターで濾過し、脱塩カラムPD10を用いて溶液交換して固形成分1%の二酸化チタンゾルを調製した。この分散液を100ml容のバイアル瓶に入れ、200Hzで30分間超音波処理を行った。超音波処理を行う前と後での平均分散粒径はそれぞれ、36.4nm、20.2nmであった。超音波処理後、溶液を濃縮して固形成分20%の二酸化チタンゾルを調製した。得られた二酸化チタンゾル0.75mlを20mlのジメチルホルムアミド(DMF)に分散させ、ポリアクリル酸(平均分子量:5000、和光純薬)0.3gを溶解したDMF10mlを添加後、攪拌して混合した。

10 水熱反応容器(HU-50、三愛科学)に溶液を移し変え、150℃で5時間合成を行った。反応終了後、反応容器温度が50℃以下になるまで冷却し、反応液に対して2倍量のイソプロパノール(和光純薬)を添加した。室温で30分間静置後、遠心分離により沈殿を回収した。回収した沈殿を70%エタノールで洗浄後、2.5mlの水を加えてポリアクリル酸結合二酸化チタン

15 ン微粒子(アナターゼ型)の分散液を得た。

#### (実施例8)

##### 二酸化チタン粒子へのポリアクリル酸の導入(その8)

平均分子量2000および3500のポリアクリル酸を用いたこと以外、実施例7と全く同様の方法でポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を合成した。平均分子量2000および3500のポリアクリル酸を用いた場合

20 でも、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子(アナターゼ型)の分散液はいずれも良好な分散性を示し好適であった。

#### (実施例9)

##### 磁性材/酸化チタン複合微粒子へのポリアクリル酸の導入

セパラブルフラスコ内にポリオキシエチレン(15)セチルエーテル(C-15:日本サーファクタント工業)を45.16gを溶解させて5分間窒素置換した後、シクロヘキセン(和光純薬)75mlを添加、0.67MのFeCl<sub>2</sub>(和光純薬)水溶液3.6mlを添加し、250rpmで攪拌しながら30%アンモニア水溶液5.4mlを添加し、1時間反応させた。その後、50mMテトラエチルオルソシリケート水溶液(和光純薬工業)を0.4ml滴下して1時間反応させた。その後、チタンテトライソプロポキシド(和光純薬工業)を最終濃度5mMになるように加えた。50%(w/v)エタノール水溶液10mlを1mlずつ10分間隔で添加した。水溶液を遠心分離し、沈殿物を350℃で2時間焼成した。焼成後、10mM硝酸水溶液に分散させて超音波処理後、0.1μmのフィルターでろ過した。得られた磁性材/酸化チタン複合体ゾル0.75mlを20mlのジメチルホルムアミド(DMF)に分散させ、ポリアクリル酸(平均分子量:5000、和光純薬)0.3gを溶解したDMF10mlを添加後、攪拌して混合した。水熱反応容器(HU-50、三愛科学)に溶液を移し換え、180℃で6時間合成を行った。反応終了後、反応容器温度が50℃以下になるまで冷却し、分液ロートに溶液を取り出した後、水10mlを添加して攪拌混合した。次いで、クロロホルムを40ml加え、攪拌混合した後下層を除去し、上層を回収した。このステップを2回繰り返す、DMFを除去した。この溶液10mlに1.5MのNaClを10ml、20%(w/v)ポリエチレングリコール6000(和光純薬)を加え、遠心後に上清を除去した。沈殿に2.5mlの水を加え、Sephadex G-25カラム(アマシャム・ファルマシア・バイオサイエンス)によるゲルろ過を行い、ポリアクリル酸結合磁性材/二酸化チタン複合微粒子(アナターゼ型)の分散液を得た。本分散液

は白濁も生ぜず、微粒子が良好に分散しており単一の二酸化チタンの場合と同様に好適な分散液であった。

(実施例 10)

二酸化チタン粒子へのアクリル酸／スルホン酸共重合体の導入

- 5 実施例 7 の工程中で得られた固形成分 20 % の二酸化チタンゾル 0.75 ml を 10 ml の DMF に分散させ、アクリル酸／スルホン酸系モノマー共重合体（日本触媒製 GL 386、平均分子量：5000、陽イオン交換樹脂によりナトリウムをプロトンに置換して凍結乾燥した標品）0.3 g を溶解した DMF 10 ml を添加した後、攪拌して混合した。水熱反応容器（H  
10 U-50、三愛科学）に混合液を移し換え、150℃で5時間合成を行った。反応終了後、反応容器が室温になるまで冷却して反応液に対して2倍量のイソプロパノール（和光純薬）を添加した。室温で30分間静置後、遠心分離により沈殿を回収した。沈殿を70%エタノールで洗浄後、2.5 ml の水を加えてアクリル酸／スルホン酸共重合体結合二酸化チタン微粒子（アナ  
15 ターゼ型）の分散液を得た。本分散液は白濁も生ぜず、微粒子が良好に分散しておりポリアクリル酸の場合と同様に好適な分散液であった。

(実施例 11)

ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散性に及ぼすポリアクリル酸濃度の影響

- 20 実施例 7 の工程中で得られた固形成分 20 % の二酸化チタンゾル 0.75 ml を 10 ml の DMF に分散させて、異なる重量のポリアクリル酸（平均分子量：5000、和光純薬）を含む DMF 溶液 5 ml を添加後、攪拌して混合した。水熱反応容器（H U-50、三愛科学）に溶液を移し換え、150℃で5時間合成を行った。反応終了後、それぞれの溶液の性状を観察した

ところ、ポリアクリル酸の終濃度として0.4 mg/ml 以上の場合は、良好に分散したポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散液が得られた。一方、これ以下のポリアクリル酸濃度の場合は、一応分散はしているものの白濁しており粒子径も大きい分散液となった。したがって、上記反応条件下では、ポリアクリル酸は終濃度として0.4 mg/ml 以上が必要であることが分かった。

(実施例 1 2)

ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散性に及ぼす水分含量の影響

実施例 7 の工程中で得られた固形成分 20 % の二酸化チタンゾル 0.75 ml を 10 ml の DMF に分散させて、異なる水分量を含む 30 mg/ml のポリアクリル酸（平均分子量：5000、和光純薬）DMF 溶液 5 ml を添加後、攪拌して混合した。混合液を水熱反応容器（HU-50、三愛科学）に移し換え、150℃で5時間合成を行った。反応終了後、それぞれの溶液の性状を観察したところ、水分量が最終的に4%以下の場合は、良好に分散したポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散液が得られた。一方、5%以上の水分量の場合は、一応分散はしているものの白濁しており粒子径も大きい分散液となった。したがって、上記反応条件下では、反応時の水分量は終濃度として4%以下が好ましいことが分かった。

(実施例 1 3)

ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子のイソプロパノールに対する溶解性

ポリアクリル酸 1 g を 10 ml の DMF に溶解したものを、溶液（A）とした。実施例 7 の工程中で得られた固形成分 20 % の二酸化チタンゾル 0.

25 ml を 10 ml の DMF に分散させたものを、溶液 (B) とした。また、  
実施例 7 の工程中で得られた固形成分 20 % の二酸化チタンゾル 0.25 ml  
と 20 % (w/v) ポリアクリル酸 1 g を 10 ml の DMF に分散させた  
ものを、溶液 (C) とした。さらに、溶液 (C) を 150 °C で 5 時間反応さ  
5 せたポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散液を、溶液 (D) とした。  
(A) ~ (D) の各溶液に 2 倍量のイソプロパノールを添加して攪拌後静置  
し、沈殿の生成を確認した。その結果、溶液 (A) ~ (C) はいずれもイソ  
プロパノールに可溶性であったが、溶液 (D) のみが沈殿を生じた。このこ  
とは、ポリアクリル酸 (A)、二酸化チタンゾル (B)、ポリアクリル酸と二  
10 酸化チタンゾルの混合液 (C) はいずれもイソプロパノールに可溶であるが、  
ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子 (D) は不溶であることを示してい  
る。すなわち、溶液 (C) と (D) の比較において、二酸化チタンゾルに分  
散剤としてのポリアクリル酸を単に添加した系 (C) では、両者は化学的に  
反応しておらず、それぞれ独立にイソプロパノールに対して溶解性を示した  
15 ものと考えられる。一方、溶液 (D) では二酸化チタンとポリアクリル酸は  
水和反応により化学的にエステル結合しており、酸化チタン微粒子表面に結  
合したポリアクリル酸の無数のカルボキシル残基の親水性により、イソプロ  
パノールに対して不溶性を示したものと考えられる。

#### (実施例 14)

20 ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の中性溶液における安定性

実施例 13 で用いた (A) ~ (D) と同組成の各溶液を用いて、中性溶液  
におけるそれぞれの安定性を評価した。すなわち、(A) ~ (D) の各溶液  
を 200 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) で 10 倍に希釈して攪拌後静置し、  
沈殿生成の有無を観察した。その結果、二酸化チタンゾルを含む溶液 (B)

と（Ｃ）は沈殿を生じたが、溶液（Ａ）と（Ｄ）では沈殿を生じなかった。

これは二酸化チタンの等電点が中性付近にあるため、溶液（Ｂ）と（Ｃ）では二酸化チタンが凝集してしまい沈殿を生じたと考えられる。一方、溶液

（Ｄ）では、二酸化チタン表面は無数のカルボキシル残基により修飾されているため、微粒子全体の等電点はｐＨ 2.8 前後となっており、中性溶液中でも均一に分散された状態を保持している。すなわち、溶液（Ｃ）と（Ｄ）の比較において実施例 13 と 14 の結果から、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子は、ポリアクリル酸の添加で単に分散性を高められた状態の二酸化チタン微粒子とは、全く異なる物性を示すことが分かった。

#### 10 （実施例 15）

ポリアクリル酸二酸化チタン微粒子のｐＨ安定性の評価

実施例 1 ～ 7 で得られたポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を水に分散させ、溶液のｐＨを塩酸と水酸化ナトリウムを使用してｐＨ 3 からｐＨ 13 までｐＨ 1 刻みで変化させて、ポリアクリル酸二酸化チタン微粒子の凝集あるいは沈殿が生じるかを観察した。ｐＨを変化させた水溶液を 4000 rpm で遠心を行い凝集の有無を確認したが、いずれのｐＨにおいても各粒子の凝集あるいは沈殿は観察されなかった。

#### （実施例 16）

ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の赤外分光（FT-IR）分析

20 遊離のポリアクリル酸を完全に除去した精製ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散液を凍結乾燥し、常法にしたがい KBr 錠を作製した。赤外分光光度計（FTS-65A、日本バイオラッド・ラボラトリーズ社）を用いて、これの FT-IR を測定した。表 1 にポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の特徴的な吸収を示す。表 1 において、a. 分子間水素結合し

た O-H 伸縮振動による大きくブロードな吸収が  $2500 \sim 3500 \text{ cm}^{-1}$  に認められる、b. (二酸化チタンには無い) メチレンの伸縮振動による  $900 \text{ cm}^{-1}$  付近の吸収がある、c. (二酸化チタンには無い) エステル結合の  $\text{C}=\text{O}$  伸縮振動による  $1720 \text{ cm}^{-1}$  の吸収がある、d. 低波数側に

5 (二酸化チタンには無い) ポリアクリル酸由来の変角振動の吸収がある等から、合成したポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子は確かに二酸化チタンとポリアクリル酸がエステル結合を介して化学結合していることが確認された。なお、カルボン酸の  $\text{C}=\text{O}$  伸縮振動による吸収ピークはエステルより低波数側に出るため、 $1650 \text{ cm}^{-1}$  の大きな二酸化チタンの吸収ピーク

10 と重複しているものと考えられる。一方、水熱反応を行わずに二酸化チタンゾルに単に分散剤としてポリアクリル酸を添加した系から、ポリアクリル酸を完全に除去して凍結乾燥したものの FT-IR スペクトルは、二酸化チタン自体のスペクトルとほぼ同一であった。すなわち、実施例 13～15 および本実施例の FT-IR の分析結果から、本発明のポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子は二酸化チタンとポリアクリル酸とがエステル結合により

15 強固に結合しているのに対し、二酸化チタンに単に分散剤としてポリアクリル酸を添加したものは、両者が化学的に結合しておらず、単に静電的な相互作用により分散性を改善しているにすぎないことが判明した。

20 表 1 ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の赤外分光分析

吸収波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )									
-3386-	2931	1720	1650	1454	1393	1256	1171	1106	1059
O-H 伸縮 (ブロード)	C-H 伸縮	C=O 伸縮 エステル結合	二酸化 チタン 由来	C-H 変角	二酸化 チタン 由来	ポリア クリル 酸由来	ポリア クリル 酸由来	ポリア クリル 酸由来	ポリア クリル 酸由来

## (実施例 17)

ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子分散液の二酸化チタン含量の測定

実施例 7 で得られたポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散液を  
5 110℃で1時間加熱乾燥し、さらに4時間強熱して完全に灰化した。これをシリカゲルデシケータ中で冷却し、前記分散液中の正味の二酸化チタン量として質量を測定した。その結果、前記分散液は、8.82% (w/v) の二酸化チタンを含むことが示された。

## (実施例 18)

10 ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子分散液のカルボン酸含量の測定

実施例 7 で得られたポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散液 1 ml に、水 100 ml と 0.1 M の NaOH 標準液 20 ml を添加した。充分に攪拌混合した後、0.1 M の HCl 標準液により残余の NaOH を逆滴定し、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子のカルボキシル基含量を求め  
15 た。その結果、前記分散液 1 ml は  $3.08 \times 10^{-4}$  mol のカルボキシル基を含むことが示された。実施例 16 および 17 の結果から、前記分散液のカルボキシル基／二酸化チタン量比は、 $3.08 \times 10^{-2}$  (mol/g) であった。同様に、実施例 8 で得られた分子量 2000 のポリアクリル酸を用いて合成したポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の分散液の場合で  
20 は、カルボキシル基／二酸化チタン量比は  $2.64 \times 10^{-2}$  (mol/g) であった。さらに検討を重ねた結果、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子分散液の均一な分散性を確保するためには、前記カルボキシル基／二酸化チタン量比は  $2 \times 10^{-3}$  (mol/g) 以上が好ましいことが判明した。

## (実施例 19)



## ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子（アナターゼ型）の光触媒活性の評価

実施例 1 ～ 5 で得られたポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子（アナターゼ型）を固形成分が 0.02% になる様に 50 mM リン酸緩衝液（pH 7.0）で希釈した。メチレンブルー三水和物（和光純薬）を 40  $\mu$ M になる様に水溶液に添加した。攪拌しながら、本水溶液に波長 340 nm の紫外光を 1.5 mW/cm<sup>2</sup> になるように照射し、580 nm における波長の吸収を紫外－可視分光光度計により測定した。結果を図 2 に示した。全ての試料で紫外線照射時間の経過と共にメチレンブルーの分解にともなう吸光度の減少が認められることから、実施例 1 ～ 5 で得られたポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子（アナターゼ型）が光触媒活性を保持していることは明らかである。

### （実施例 20）

ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子（アナターゼ型）の殺菌活性の評価

実施例 1 で得られたポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子（アナターゼ型）を固形成分が 1.0% になるように 50 mM リン酸緩衝液（pH 7.0）で調整した。大腸菌を LB ブロスで 37℃、一晚培養した後、培養液を遠心分離し、菌体を 50 mM リン酸緩衝液（pH 7.0）で洗浄し、培養液と等量の 50 mM リン酸緩衝液（pH 7.0）に懸濁した。これをさらに 50 mM リン酸緩衝液（pH 7.0）で 100 倍希釈したものを試験用菌液とした。この試験用菌液に上記ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を最終濃度が 0.1% になるように添加した。試験用菌液とポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の混合液を液深 3 mm になるように小型シャーレに入れ、ブラ

ックライト照射（線量：900  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ）下、室温で静置した。また、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を添加しないものを対照1として同様にブラックライト照射した。照射前、照射2時間後、4時間後に上記試験液の一部を採取し、LB寒天培地を用いた常法に従って菌数を計数した。

- 5 また、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を最終濃度0.1%となるように試験溶菌液に加え、遮光して静置したものを対照2とし、上記と同様の時間で菌数計数を行った。その結果を表2に示す。ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子（アナターゼ型）を添加してブラックライトを照射した系では経時的な菌数減少が認められ、本微粒子が光触媒活性に付随する抗菌性を保持していることは明らかである。
- 10

表2 ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子の殺菌活性の評価（CFS/ml）

	本発明の微粒子 (固形分0.1%)	対照1	対照2
照射前	4.2 $\times 10^7$	4.0 $\times 10^7$	4.1 $\times 10^7$
2時間後	5.6 $\times 10^6$	3.5 $\times 10^7$	4.0 $\times 10^7$
4時間後	2.6 $\times 10^4$	3.5 $\times 10^7$	3.8 $\times 10^7$

（実施例21）

15 ガン細胞に対する殺細胞性の評価

- 実施例1で得られたポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子（アナターゼ型）を、固形分が1.0%になるようにPBS緩衝液（pH6.8）で調整した。2種類の培養ガン細胞（Raji、Jurkat）を、10%血清を含むRPMI1640培地（GIBCO社製）で37℃、5%二酸化炭素雰囲気下で培養し、5.8  $\times 10^5$ の細胞液を調製した。これを再度20時間同条件で培養し、試験用細胞液とした。この試験用細胞液に、上記ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子分散液を終濃度で0.1%になるように添加
- 20

し、試験液とした。この試験液を液深 3 mm になるように小型シャーレに注ぎ、ブラックライト (UV) 照射下 (線量:  $900 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) 室温で静置した。また、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を添加せず UV も照射しないものをブランク (未処理)、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を添加後 UV を照射しないもの、およびポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を添加せず単に UV を照射したものを対照として、同時に試験を行った。6 時間後に各試験液を採取し、それぞれの細胞数を計測した。その結果を図 3 に示す。ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子を添加し、かつ UV を照射した系では細胞数が激減していることから、ポリアクリル酸結合二酸化チタン微粒子がガン細胞に対して殺細胞性を有することが認められた。

#### 産業上の利用可能性

本発明により、各種応用に好適な中性の水系溶媒への分散性に優れ、かつ広範囲の pH 領域においても長期間安定な分散性を有する、表面改質二酸化チタン微粒子とその分散液、およびその製造方法を提供することができる。

## 請求の範囲

1. 二酸化チタンの表面が、カルボキシル基を有する親水性高分子により修飾された表面改質二酸化チタン微粒子であって、該親水性高分子のカルボキシル基と二酸化チタンがエステル結合で結合していることを特徴とする、表面改質二酸化チタン微粒子。
2. 前記二酸化チタンが、アナターゼ型、またはルチル型である、請求項1に記載の表面改質二酸化チタン微粒子。
3. 前記二酸化チタンの粒径が、2～200nmであることを特徴とする、請求項1または2に記載の表面改質二酸化チタン微粒子。
4. 前記二酸化チタンが、二酸化チタンと磁性材とからなる複合二酸化チタンであることを特徴とする、請求項1～3何れか一項に記載の表面改質二酸化チタン微粒子。
5. 前記親水性高分子が、水溶性高分子であることを特徴とする、請求項1～4何れか一項に記載の表面改質二酸化チタン微粒子。
6. 前記水溶性高分子が、ポリカルボン酸を含むことを特徴とする、請求項5に記載の表面改質二酸化チタン微粒子。
7. 前記水溶性高分子が、分子中に複数のカルボキシル基単位を有する共

重合体を含むことを特徴とする、請求項 5 に記載の表面改質二酸化チタン微粒子。

8. 請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の表面改質二酸化チタン微粒子が、  
5 水系溶媒に分散していることを特徴とする、表面改質二酸化チタン微粒子の分散液。

9. 前記水系溶媒の pH が、3 ～ 13 であることを特徴とする、請求項 8  
に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の分散液。

10

10. 前記水系溶媒が、pH 緩衝液であることを特徴とする、請求項 9 に  
記載の表面改質二酸化チタン微粒子の分散液。

11. 前記水系溶媒が、生理食塩水であることを特徴とする、請求項 9 に  
15 記載の表面改質二酸化チタン微粒子の分散液。

12. 体内の病変部に導入した後、紫外線等の光を照射して該病変部を破壊する光療法の補強剤として用いる、請求項 9 ～ 11 のいずれか一項に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の分散液。

20

13. 前記病変部がガン組織であることを特徴とする、請求項 12 に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の分散液。

14. 二酸化チタン微粒子表面に親水性高分子を結合させる反応において、

(1) 二酸化チタンゾルを溶媒に分散させる第1工程と、(2) 親水性高分子を溶媒に分散させる第2工程と、(3) これらの分散液を混合する第3工程と、(4) この混合液を加熱する第4工程と、(5) 表面改質二酸化チタン微粒子と未結合親水性高分子とを分離する第5工程と、(6) 表面改質二酸化チタン微粒子を精製する第6工程とからなる、表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法。

15 15. 前記第1工程および第2工程の溶媒が、非プロトン系溶媒であることを特徴とする、請求項14に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法。

16. 前記非プロトン系溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ジメチルスルホキシドいずれかであることを特徴とする、請求項15に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法。

15

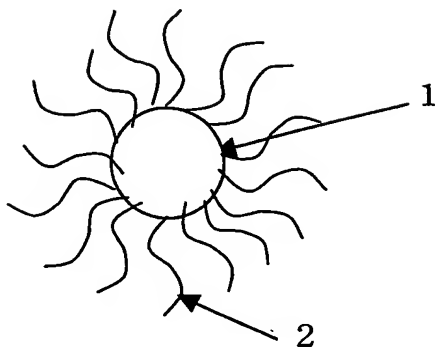
17. 前記第4工程の加熱温度が、80～220℃であることを特徴とする、請求項14～16のいずれか一項に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法。

20 18. 前記第5工程の分離する工程が、溶液のpHを2.8以下にして表面改質二酸化チタン微粒子のみを等電点凝集させることにより、上清の未結合親水性高分子を除去する工程を含むことを特徴とする、請求項14～17のいずれか一項に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法。

19. 前記第5工程の分離する工程が、分子ふるいにより未結合親水性分子を除去する工程を含むことを特徴とする、請求項14～17のいずれか一項に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法。
- 5 20. 前記第6工程の精製する工程が、表面改質二酸化チタン微粒子を水系溶媒に分散させた後に、微粒子を乾燥する工程を含むことを特徴とする、請求項14～19のいずれか一項に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法。
- 10 21. 前記第6工程の精製する工程が、表面改質二酸化チタン微粒子を水系溶媒に分散させた後に、塩析により表面改質二酸化チタンを沈降させる工程を含むことを特徴とする、請求項14～19のいずれか一項に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法。
- 15 22. 前記第6工程の精製する工程が、表面改質二酸化チタン微粒子を水系溶媒に分散させた後に、有機溶媒沈殿により表面改質二酸化チタン微粒子を沈降させる工程を含むことを特徴とする、請求項14～19のいずれか一項に記載の表面改質二酸化チタン微粒子の製造方法。

1 / 3

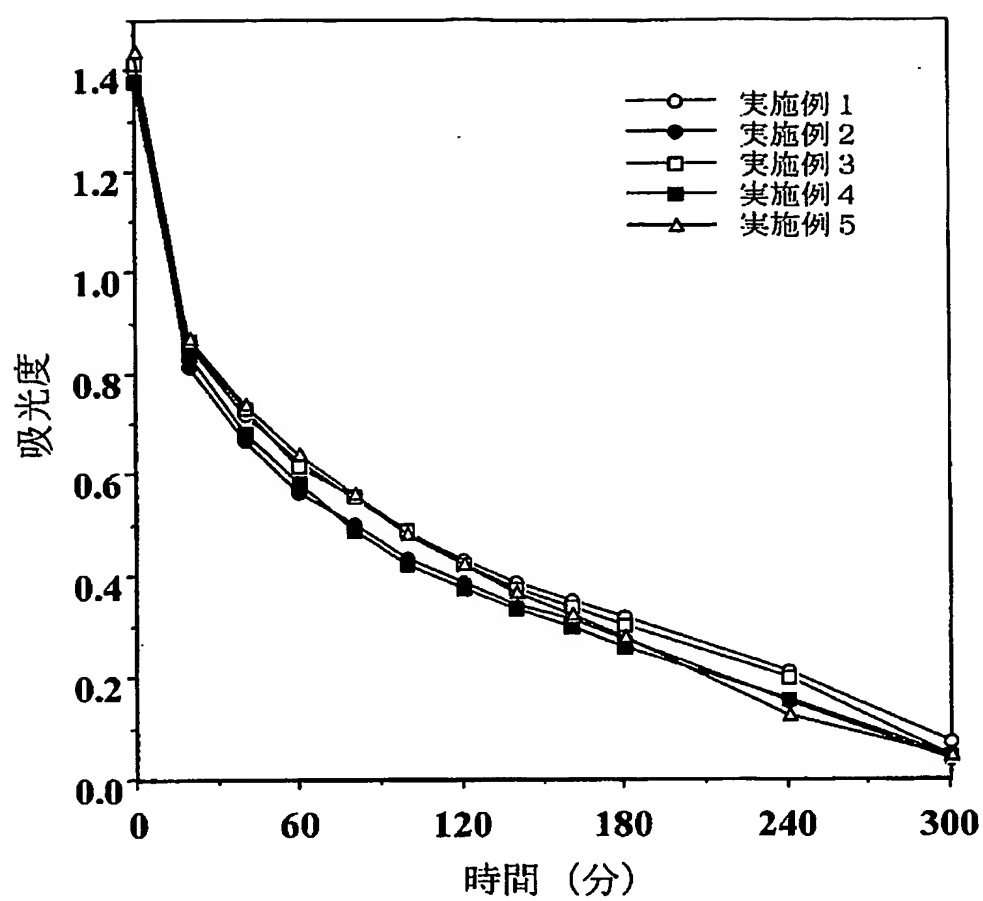
図 1





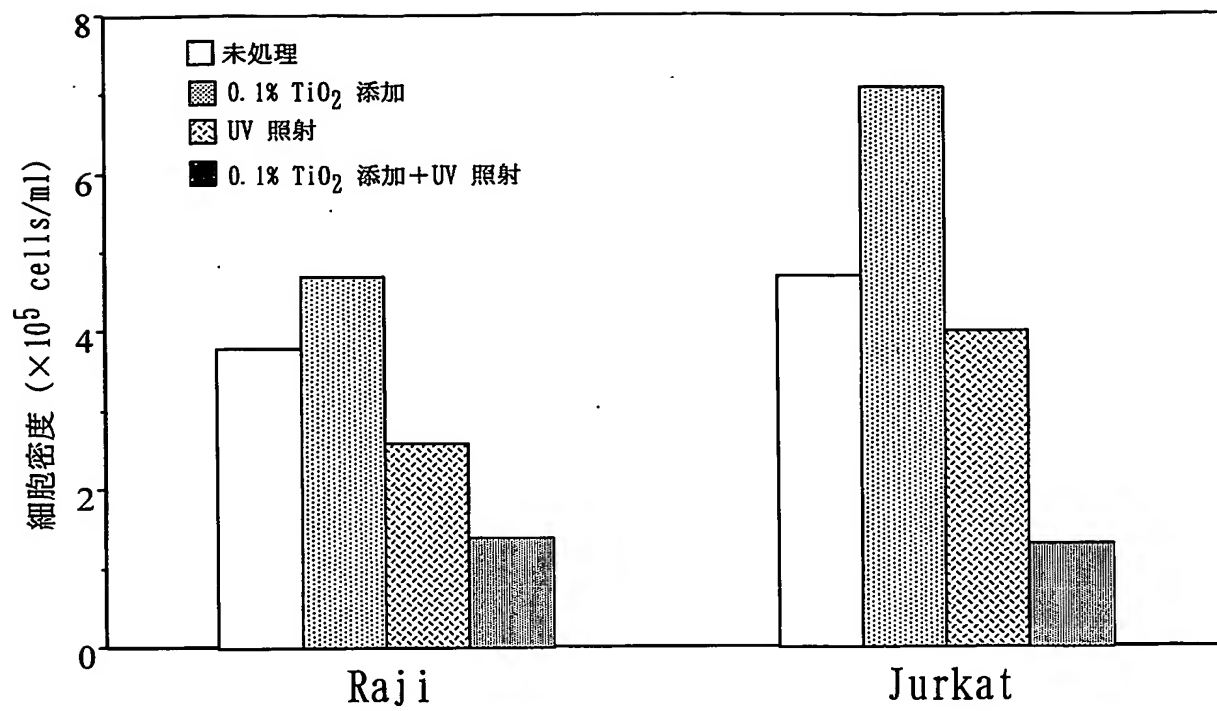
2 / 3

図 2



3 / 3

图 3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004635

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C01G23/047, A61K33/00, A61K41/00, A61K47/48, A61K47/02, B01J35/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C01G1/00-57/00, B01J21/00-38/74, A61K33/00, 41/00, 47/48, 47/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-67516 A (Saga-Ken), 10 March, 1998 (10.03.98), (Family: none)	1-22
A	JP 2002-316946 A (Japan Science and Technology Corp.), 31 October, 2002 (31.10.02), (Family: none)	1-22
A	JP 2002-316950 A (Japan Science and Technology Corp.), 31 October, 2002 (31.10.02), (Family: none)	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
29 June, 2004 (29.06.04)

Date of mailing of the international search report  
13 July, 2004 (13.07.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C01G23/047、A61K33/00、A61K41/00、A61K47/48、  
A61K47/02、B01J35/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C01G1/00-57/00、B01J21/00-38/74、  
A61K33/00、41/00、47/48、47/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年  
日本国公開実用新案公報 1971-2004年  
日本国登録実用新案公報 1994-2004年  
日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-67516 A (佐賀県) 1998. 03. 10 (ファミリーなし)	1-22
A	JP 2002-316946 A (科学技術振興事業団) 2002. 10. 31 (ファミリーなし)	1-22
A	JP 2002-316950 A (科学技術振興事業団) 2002. 10. 31 (ファミリーなし)	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 06. 2004

国際調査報告の発送日

13. 7. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

廣野 知子

4G

9266

電話番号 03-3581-1101 内線 3416